

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 73 23279

⑤④ **Modificateur de la flore intestinale.**

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). **A 61 K 31/00, 45/00.**

②② Date de dépôt **26 juin 1973, à 15 h 23 mn.**

③③ ③② ③① **Priorité revendiquée :**

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. - «Listes» n. 16 du 18-4-1975.**

⑦① **Déposant : Société dite : LABORATOIRES SEROZYM, résidant en France.**

⑦② **Invention de :**

⑦③ **Titulaire : Idem ⑦①**

⑦④ **Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.**

La présente invention a pour objet un médicament qui porte sur le domaine médical des modificateurs de la flore intestinale.

5 A la suite d'expériences cliniques sur de nombreux malades, il est apparu qu'il n'existait pas actuellement de modificateurs de la flore intestinale qui donnent pleinement satisfaction.

Ces modificateurs de la flore intestinale sont des microorganismes vivants, considérés comme non pathogènes. Il y a trois groupes de germes : levure, lactobacille, colibacille. Ces germes sont fournis à l'homme avec leur milieu nutritif, associés 10 ou non à d'autres substances.

Actuellement, ces modificateurs de la flore intestinale sont formés par un groupe de germes ou par deux groupes de germes, ces germes étant soit vivants, soit tués. Les substances associées sont essentiellement destinées à la flore dite normale et 15 au germe administré pour permettre leur implantation in situ et/ou leur croissance.

La présente invention a pour objet un médicament qui traite des désordres du type : colite, entérocolite, diarrhées aiguës, diarrhées chroniques, constipation, accidents digestifs de l'antibiothérapie. 20

Conformément à l'invention, le médicament modificateur de la flore intestinale contient trois groupes de germes : Levure, Lactobacille, Colibacille, qui sont soit vivants, soit morts, un milieu de culture pour le Lactobacille et le Colibacille, ces 25 milieux de culture étant utiles à la reprise des germes et à la reprise de la flore normale, de la vitamine B₁₂, des vitamines du groupe B, de cultures microbiennes vivantes et mortes étant lyophilisées de façon à obtenir une bonne conservation biologique du médicament. 30

On donne ci-après, à titre d'exemple non limitatif, une forme de réalisation préférée de l'invention.

Pour couvrir l'étendue maximale de cette thérapeutique, à base de microorganismes, le médicament comprend à la fois les 35 trois groupes de germes, à savoir : levure, lactobacille et colibacille, ces germes étant à la fois également vivants et morts.

En ce qui concerne la levure, on préfère utiliser la saccharomyces Cerevisiae, mais on peut également employer certaines levures non pathogènes naturellement antibio-résistantes telles que la saccharomyces Boulardii, la saccharomyces Fragilis, la

la *saccharomyces Lactis*, la *Torula Utilis*.

Le médicament contient de la levure vivante et morte et le nombre total de cellules de levure est supérieur à 20×10^9 par gramme de médicament. On obtient ainsi un nombre de cellules de levures vivantes en fin de péremption de 1×10^8 à 1×10^9 par gramme de médicament.

Pour le lactobacille, on a préféré le *lactobacillus acidophilus*, seul ou avec des *streptococcus* du groupe *lactis*, mais on peut également employer d'autres espèces de *lactobacilles* non pathogènes tels que le *lactobacillus Casei*, le *lactobacillus Helveticus*, le *lactobacillus Bulgaricus*, le *lactobacillus Bifidus*, la *Streptococcus Lactis*, le *streptococcus thermophilus* et d'une manière générale les *streptococcus* du groupe *lactis*. Le médicament contient du lactobacille vivant et mort et le nombre total de cellules de lactobacille est supérieur à 15×10^9 par gramme de médicament. Ainsi, le nombre total de cellules vivantes de lactobacille en fin de péremption est de 1×10^8 à 1×10^9 par gramme de médicament.

Finalement, en ce qui concerne le colibacille, on a préféré choisir un *escherichia coli* non pathogène, mais par mesure de sécurité, celui-ci est tué. En effet, le pouvoir pathogène de l'*escherichia coli* est très variable et n'est pas clairement défini. On peut penser que dans certaines circonstances, ce germe est susceptible de recouvrer véritablement un pouvoir pathogène.

Le milieu de culture du lactobacille et celui du colibacille font partie intégrante du médicament et sont utiles à la reprise des germes et de la flore normale. On ajoute de plus la vitamine B_{12} indispensable à la croissance des germes et des vitamines du groupe B pour permettre à la levure de cultiver sans épuiser les aliments fournis à l'organisme. Le médicament contient également des vitamines du groupe B. En effet, dans le cas d'un bouleversement digestif, il est apparu utile de fournir certaines vitamines nécessaires au bon fonctionnement du tube digestif. La vitamine B_1 pallie normalement à l'atonie intestinale accompagnée d'anorexie.

La nicotinamide améliore les troubles digestifs, la constipation, les fortes diarrhées, la motilité intestinale.

L'acide folique améliore les diarrhées avec selles grasses. D'autre part, l'acide folique est produite en grande partie par

la flore normale de l'organisme.

L'acide panthoténique améliore les affections des muqueuses intestinales et principalement leur inflammation.

- 5 La vitamine B₁₂ tend à régulariser la résorption intestinale
La vitamine B₆ également parce que l'action des vitamines B est liée et cette vitamine B₆ remplit un rôle important dans l'organisme.

- 10 Finalement, pour permettre une bonne conservation biologique du médicament, une bonne conservation de la vitalité des germes vivants et une administration facile en capsule dure, les cultures microbiennes vivantes et mortes sont lyophilisées.

On donne ci-après, à titre d'exemple une formule pour 100 g de médicament :

- 15 Lactobaciles $\geq 1,5 \times 10^{12}$ dont vivants 1×10^{10} à 1×10^{11}
et streptococcus groupe lactis.
Levures $\geq 2 \times 10^{12}$ dont vivants 1×10^{10} à 1×10^{11}
Colibacille $\geq 1 \times 10^{11}$
Vitamine B₁ 900 mg.
Vitamine B₆ 900 mg.
20 Acide folique 450 mg.
Panthoténate de Ca 4500 mg.
Nicotinamide 9000 mg.
Vitamine B₁₂ 50 mg.
Milieu nutritif et conservateur Q.S.P. 100 grammes.

25 Exemples d'applications thérapeutiques

Dans les différents essais entrepris, le nouveau médicament a été parfaitement toléré et les résultats ont été quelquefois spectaculaires démontrant la nette supériorité de ce médicament par rapport à chaque élément qui le constitue.

- 30 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer :

- 1° exemple : une jeune femme de 25 ans ayant :
température à 38°C, diarrhée avec selles très liquides et nombreuses, 7 à 10 par 24 heures, douleurs abdominales. Le traitement a été de 6 jours à raison de quatre gélules par jour ; la tolérance a été excellente. Au troisième jour, il y avait normalisation des selles et appétit.
35

2° exemple : un homme de 50 ans, avec fièvre (38°C) diarrhées, (selles incompressibles) déshydratation et douleurs abdominales. Le traitement a été de six jours à raison de quatre gélules

les par jour ; la tolérance a été excellente. Résultats cliniques : apyrexie et fin des douleurs abdominales le deuxième jour, normalisation des selles le troisième jour.

- 5 3° exemple : une malade de 60 ans traitée par les antibiotiques pour une angine. La malade est nauséuse et à deux à trois selles impérieuses et liquides le matin.

On traite la malade par trois gélules par jour pendant six jours. Tolérance parfaite. Les selles se régularisent au deuxième jour.

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Modificateur de la flore intestinale, caractérisé en ce qu'il contient trois groupes de germes : Levure, Lactobacille, Colibacille, un milieu de culture pour le Lactobacille et le Colibacille, ces milieux étant utiles à la reprise des germes et de la flore normale, de la vitamine B₁₂, des vitamines du groupe B, les cultures microbiennes (Levure et Lactobacille vivants et Colibacille mort) étant lyophilisées de façon à obtenir une bonne conservation biologique du médicament.

2 - Modificateur de la flore intestinale suivant la revendication 1, caractérisé en ce que, pour 100 g de médicament, la formule est :

	Lactobacilles	≥ 1,5 x 10 ¹²	dont vivants 1 x 10 ¹⁰ à 1x10 ¹¹
	et streptococcus du groupe lactis.		
15	Levures	≥ 2 x 10 ¹²	dont vivants 1 x 10 ¹⁰ à 1x10 ¹¹
	Colibacille	≥ 1 x 10.	
	Vitamine B ₁	900 mg.	
	Vitamine B ₆	900 mg.	
	Acide folique	450 mg.	
20	Panthoténate de Ca	4500 mg.	
	Nicotinamide	9000 mg.	
	Vitamine B ₁₂	50 mg.	
	Milieu nutritif et conservateur Q.S.P. 100 grammes.		

3 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme levure le saccharomyces Cerevisiae, le saccharomyces Boulardii, le saccharomyces Fragilis, le saccharomyces Lactis, le Torula Utilis.

4 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme Lactobacillus l'Acidiphilus, le Casei, l'Helveticus, le Bulgaricus, le Bifidus, le Streptococcus Lactis, le Streptococcus thermophilus et d'une manière générale les streptococcus du groupe Lactis.

5 - Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise le colibacille et de l'Escherichia Coli non pathogène tué.